

Aus der Abteilung für Parodontologie und Zahnerhaltung
(Leiter: Professor Dr. Dr. Raimund Harndt)
in der Klinik und Poliklinik für Zahn-, Mund- und
Kieferkrankheiten
und

aus dem Institut für Hygiene und Mikrobiologie
(Leiter: Professor Dr. Bernhard Schmidt)
der Freien Universität Berlin

ÜBER DIE LAGE UND ANTIBAKTERIELLE WIRKUNG VON IN ZÄHNEN UND KNOCHEN ABGELAGERTEM TETRACYCLIN (REVERIN) BEI NIEDRIGER DOSIERUNG

Inaugural-Dissertation
zur

Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Hans-Jochen Gimpel

aus Aachen

1972
—

Aus der Abteilung für Parodontologie und Zahnerhaltung
(Leiter: Professor Dr. Dr. Raimund Harndt)
in der Klinik und Poliklinik für Zahn-, Mund- und
Kieferkrankheiten

und

aus dem Institut für Hygiene und Mikrobiologie
(Leiter: Professor Dr. Bernhard Schmidt)
der Freien Universität Berlin

ÜBER DIE LAGE UND ANTIBAKTERIELLE WIRKUNG VON IN ZÄHNEN UND KNOCHEN ABGELAGERTEM TETRACYCLIN (REVERIN) BEI NIEDRIGER DOSIERUNG

Inaugural-Dissertation
zur

Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Hans-Jochen Gimpel

aus Aachen

Referent: Professor Dr. Dr. R. Harndt

Korreferent: Professor Dr. H. Lenz



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 6.7.1972

MEINER FRAU
gewidmet

I n h a l t s v e r z e i c h n i s

	Seite
Einleitung	
Literarischer Teil	1
Fragestellung	12
Eigene Untersuchungen	
Material und Methode	13
Literatur zur Methodik	19
Ergebnisse	21
Abbildungen	25
Diskussion	42
Zusammenfassung	50
Literaturverzeichnis	52

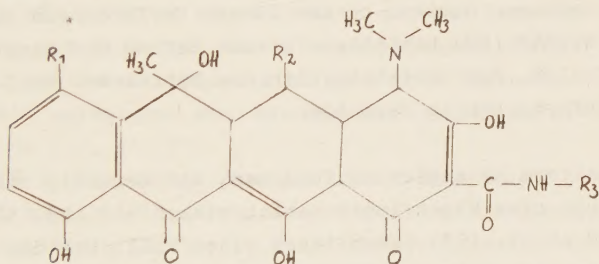


Digitized by the Internet Archive
in 2026

E i n l e i t u n g

Literarischer Teil

1945 wurde das erste Antibiotikum der Tetracyclingruppe in Amerika entdeckt (78). In den folgenden Jahren wurden weitere Antibiotika dieser Gruppe gefunden, die ein gleichartiges Wirkungsspektrum zeigen (78). Alle diese Antibiotika besitzen das gleiche Grundgerüst, das das Naphthacen-Ringsystem als chemische Grundstruktur aufweist.



Der genaue Wirkungsmechanismus der Tetracycline ist noch nicht aufgeklärt. In bakteriostatisch wirksamen Konzentrationen greifen sie in die Proteinsynthese ein, die durch die Anlagerung der m-RNS an die Ribosomen eingeleitet wird (64). Tetracyclin verhindert diese Anlagerung, wodurch der Informationsfluß von der DNS zum Ribosom unterbrochen ist (78).

So gut sich die Tetracycline in ihrer Eigenschaft als Breitbandantibiotika erwiesen, zeigten sich doch nach einiger Zeit nicht unbedeutende Begleiterscheinungen.

1955 wurden von SHWACHMAN et al. (69, 70) Nebenwirkungen bei Tetracyclinmedikation beschrieben, die das Gebiet der Zahnheilkunde betreffen. So beobachteten die Autoren gelbliche Zahnverfärbungen bei Kindern, die mit Tetracyclinen während ihrer Zahnentwicklung behandelt worden waren. Derartige Veränderungen an den Zähnen wurden in der Folgezeit von weiteren Autoren mitgeteilt (12, 14, 23, 26, 49, 50, 62).

WALLMAN et al. (77) stellten bei Nachuntersuchungen an Patienten, die in der Neonatalperiode Tetracyclin erhalten hatten, fest, daß alle, außer denen die Oxytetracyclin bekommen hatten, an den Zähnen Verfärbungen aufwiesen. WEYMAN (82) bestätigte diesen Befund und kommt zu dem Schluß, daß Oxytetracyclin das Mittel der Wahl sei, um Verfärbungen zu vermeiden.

Als weitere Nebenwirkung fand man, daß derartig verfärbte Zähne eine Eigenfluoreszenz besitzen (43, 49, 50). STÜBEN et al. (73) beschrieben einen Fall, bei dem ein Säugling zur Zeit der Mineralisation von +I intramuskulär Injektionen von Tetracyclin erhielt. Nach 7 Jahren stellte man noch immer eine diffuse Fluoreszenz im Schmelz und scharf begrenzte fluoreszierende Streifen im Dentin fest.

WANDEL (unveröffentlicht) fand bei einem Kind, das an Erythroblastose gelitten und eine Austauschtransfusion unter Tetracyclinschutz erhalten hatte, daß der untersuchte Milchzahn normal resorbiert wurde und durch den zerfallenen Blutfarbstoff die Zahnkrone braun verfärbt war. Außerdem konnte er je einen scharf markierten, fluoreszierenden Streifen, verursacht durch Tetracyclin, im Dentin und im Schmelz nachweisen.

Bei der Nachuntersuchung, die eben beschrieben wurde, fanden WALLMAN et al. (77) neben Verfärbungen auch ausgedehnte Schmelzhypoplasien. Letztere traten besonders an solchen Zähnen auf, die stärkste Verfärbungen aufwiesen, woraus sie eine Dosisabhängigkeit derartiger Nebenwirkungen schlossen. Andere Autoren kamen zu den gleichen Ergebnissen (12, 49, 50, 68, 81, 83). STÜBEN und KNOTHE schrieben 1965 (73), daß sie bei Kindern, die zur Zeit der Mineralisation der Zähne therapeutische Tetracyclindosen erhielten, nur Zahnverfärbungen feststellen konnten.

KIENITZ (50) weist in einem Artikel auf den Zusammenhang hin, daß Zähne mit durch Tetracyclinmedikation verursachten Schmelzhypoplasien eine hohe Kariesanfälligkeit aufweisen, was von anderen Autoren bestätigt wurde (12, 51, 77).

WEYMAN (81) untersuchte dagegen eine Gruppe von Kindern mit Zähnen, die durch eine Tetracyclinmedikation geschädigt waren und konnte keine Unterschiede in der Kariesfrequenz gegenüber einer Vergleichsgruppe feststellen.

Diese an Kindern gewonnenen Erfahrungen wurden nun durch Tierexperimente systematisch erforscht. So wurden von vielen Forschern Verfärbungen (6, 7, 10, 26, 36, 58) sowie Fluoreszenz (5, 8, 10, 31, 34, 41, 43, 56, 73, 84) an den Zähnen von Labortieren beschrieben.

Die Intensität der Nebenwirkungen, so stellte man fest, ist abhängig von der Gesamtdosis des Präparats, sowie vom Entwicklungsstand der Gewebe (6, 7, 10, 13), aber unabhängig von der Applikationsart per os oder per Injektionem, wie ANTALOVSKA (5, 6) herausfand.

Die eben beschriebenen Nebenwirkungen wie Verfärbungen, Fluoreszenz und Hypoplasien traten aber auch bei Kindern wie Labortieren auf, die postnatal kein Tetracyclin erhalten hatten. Wohl hatten in der pränatalen Phase die Mütter Tetracyclin verabreicht bekommen. So konnten im Knochen von Neugeborenen, die kurz nach der Geburt verstorben waren, leuchtend gelbe Streifen im ultravioletten Licht festgestellt werden (15).

KOBYLETZKI (54) untersuchte bei Schwangeren, die er mit Tetracyclin behandelte, Nabelvenenblut und Fruchtwasser. Dadurch konnte er ermitteln, daß Tetracyclin die Placentaschranke nicht nur überschreitet, sondern sogar therapeutisch wirksame Serumspiegel im fötalen Blut erreicht. Die Werte entsprachen etwa 50 - 75% dem Wert des mütterlichen Blutes.

JOHNSON et al. (41) stellten in einem Versuch an Ratten fest, daß die Verfütterung von Tetracyclin an erwachsene Ratten nur zu einer leuchtenden Fluoreszenz an den ständig nachwachsenden Schneidezähnen führte. Gaben sie das Medikament trächtigen Tieren, bewirkte es eine Fluoreszenz an allen Zähnen der Nachkommenschaft. Weiter fanden sie, wie auch MAJCHERECZYK et al. (58), daß Tetracyclin von den Muttertieren über die Milchdrüsen an die Nachkommen weitergegeben wird und sich im Hartgewebe ablagert. KELLY et al. (43) fanden, daß die Fluoreszenz aus einem Kalzium-Tetracyclin-Komplex bestehe, der nicht durch die Körperflüssigkeit entfernt werde. 90% des gegebenen Arzneimittels scheide der Körper innerhalb von 24 Stunden aus. Der Rest werde in Knochen und Zähnen eingebaut. EGER entwickelte mit BERGER zusammen (25) ein Modell am Knochen, das auf die Zähne zu übertragen sei, wie

man sich den Einbau des Tetracyclins in die Hartsubstanz vorstellen müsse. Tetracyclin lagere sich nur in Zonen ab, die sich zur Mineralisation anschicken. Hierin stimmen sie mit anderen Forschern überein (7, 12, 13, 22, 66, 68, 75, 79). Im kompakten Knochen finde man das Antibiotikum an den inneren noch nicht mineralisierten Lamellen der Osteone und im spongiösen Knochen an den äußeren, nicht mineralisierten Säumen der Bälkchen. Die genaue Lokalisation ergäbe, daß Bänder gebildet werden, die zwischen den osteoiden Säumen und dem vollständig mineralisierten Knochengewebe lägen. In der Appositionszone erfolge dann die chelatartige Bindung der Ca^{++} -Ionen bzw. der Apatitkristalle an das Tetracyclinmolekül. Dieser Komplex werde dann fest in das Knochengewebe eingebaut. EGER wie auch andere Autoren (5, 13, 43, 58) kamen zu dem Schluß, daß in fertig mineralisiertes Hartgewebe kein Tetracyclin mehr eingebaut wird.

Die Bildung von Tetracyclin-Chelatkomplexen mit Schwermetallen, besonders mit zwei bzw. dreiwertigen Ionen, konnte bereits vorher experimentell bewiesen werden (1, 2, 65, 80).

In Schliffpräparaten erkennt man das eingelagerte Tetracyclin an fluoreszierenden Bändern (14, 31, 38, 84), wodurch die Möglichkeit gegeben ist, Tetracyclin zur Darstellung von Wachstumsvorgängen im Hartgewebe zu verwenden (27, 28, 67). Die Breite des Streifens ist nicht dosisabhängig, sondern von der Dauer der Medikation (6, 7, 10).

Über die Ablagerung des Tetracyclins in den Zähnen bestehen unterschiedliche Auffassungen. Viele Autoren

fanden im Dentin und Schmelz Fluoreszenz nach Tetracyclinmedikation (22, 63, 66, 68, 73). Dem stehen Arbeiten von KEIL (42) und anderen (35, 79) gegenüber, die in ihren Versuchen keine Fluoreszenz im Schmelz nachweisen konnten. Bei ihnen fluoreszierten nur Dentin, Zement und Alveolarknochen. HARRIS (35) stellte fest, daß Tetracyclin eine größere Affinität zur organischen Substanz besitze. Deshalb nähme der hochmineralisierte Schmelz das Antibiotikum nicht auf. Eine ähnliche Ansicht vertraten DAVIS et al. (22). Tetracyclin werde in die organische Substanz eingelagert, während Zähne und Knochen sich zur Mineralisation vorbereiteten. RAUSCHER (63) konnte an Mäusen feststellen, daß im wachsenden Alveolarknochen, wie auch im Dentin Tetracyclin schichtweise abgelagert wird. Diese Ablagerungsart fehlte im Schmelz. Hier fand er eine weißlich-gelbe, matt-diffuse Markierung.

BEVELANDER et al. (14) fanden Strukturveränderungen im Schmelz und Dentin an den Stellen, wo Tetracyclin eingelagert war. Es zeigte sich, daß Tetracyclin sich in Bändern abgelagert hatte, die weniger mineralisiert waren.

SCHARF (68) schrieb, daß Tetracyclin sich allen Geweben einlagert, die gerade mineralisiert werden. Dabei käme es zu einer Gefügeänderung der Apatitkristallstruktur und zu Hypoplasien.

Auch andere Autoren fanden den Mineralgehalt in Tetracyclinbanden herabgesetzt (12, 31).

ANTALOVSKA et al. (9) injizierten jungen, erwachsenen Ratten Tetracyclin und fanden, daß die Löslichkeit der Schneidezähne, gemessen am Übergang von Kalzium und Phosphat in eine demineralisierende Lösung von 4 ph nach Tetracyclinapplikation signifikant erhöht sei.

Hypoplasien werden von manchen Autoren in ursächlichen Zusammenhang mit einer erhöhten Kariesfrequenz gebracht (12, 49, 77).

WEYMAN (81) fand dagegen die Karieshäufigkeit nicht erhöht. Verschiedenste Tierversuche haben uns gezeigt, daß bei einer Gabe von Tetracyclin in therapeutischen Dosen eine Kariesreduktion eintritt (56, 57, 84).

LARSON und ZIPKIN (57) zeigten, daß bei Ratten, deren Muttertiere bis zum 14. Lebenstag des Nachwuchses Tetracyclin dem Trinkwasser zugesetzt bekamen, die Zähne signifikant weniger kariesanfällig waren als die Zähne der Kontrollgruppe.

MÜLLER (59) experimentierte mit Hamstern. Auch er konnte nachweisen, daß junge Hamster, die pränatal und 24 Tage postnatal Tetracyclin ausgesetzt waren, weniger kariöse Läsionen aufwiesen als die gleichaltrigen und gleich ernährten Kontrolltiere.

GOLINSKAJA (30) fand bei ihren Versuchen ebenfalls eine Verringerung der Karies nach Tetracyclinmedikation. Sie führte diesen Effekt aber nur zum Teil auf die antibiotische Wirksamkeit des Tetracyclins zurück und meinte, daß der Einschluß von Ca^{++} in die Zähne erheblich vermindert werde. Die karieshemmende Wirkung beruhe im Einfluß auf den Mineralstoffwechsel.

SPRETER v. KREUDENSTEIN et al. (71) fanden bei Penicillin, daß dieses wenige Stunden nach intramuskulärer Gabe in baktericid wirksamer Konzentration im Dentinliquor vorhanden war. In einer weiteren Arbeit (72) wurde von den Autoren berichtet, daß oral gegebenes Tetracyclin sich nach drei Stunden über das Blut im Dentinliquor nachweisen läßt.

STÜBEN et al. (74) wiesen an Hunden nach, daß Penicillin G i.v. aus dem Blut in den Dentinliquor übertritt und auch wieder davon abgegeben wird.

HARNDT (34) konnte an marktoten Zähnen mittels Tetracyclin beweisen, daß Tetracyclin im Dentinkanal an Kalziumionen chelatartig gebunden wird und somit Mineralisation bzw. Kalziumausfällung möglich sind.

KELLY und BUYSKE (42) schrieben, daß die nachzuweisende Fluoreszenz aus dem Kalzium-Tetracyclin-Komplex bestünde, der nicht durch Körperflüssigkeit entfernt werde. 90% des gegebenen Arzneimittels seien nach 24 Stunden aus dem Körper eliminiert. Der Rest werde in Knochen und Zähnen eingelagert. Über den Urin oder Fäces könnte Tetracyclin dem Körper wieder entzogen werden. Dies veranlaßte BUYSKE et al. (19) den Knochen als Arzneimitteldepot vorzuschlagen, da eine einmal eingelagerte Tetracyclinmenge für lange Zeit im Knochen retiniert sei, um dann durch den ständigen Knochenan- und -abbau wieder freigesetzt zu werden.

ANTALOVSKA et al. (8) gaben Ratten eine einmalige Gabe von 50 mg/kg Körpergewicht Tetracyclin und fanden, daß nach 10 Monaten der Tetracyclinkomplex aus dem Schneidezahn ausgestoßen war, da keine Fluoreszenz mehr festgestellt werden konnte. Dagegen war die Fluoreszenz im Alveolarknochen und übrigen Knochen noch lange Zeit erhalten. Sie kamen zu dem Schluß, daß die Speicherung von Wachstumsvorgängen abhängig wäre.

DEBRUQUE (23) berichtete, daß Tetracyclin fest in Knochen und Zähnen gebunden sei und über lange Zeiträume hin ausgeschieden werde. In den Zähnen selbst sei Tetracyclin dauernd gebunden (23, 62, 66). Für KEIL (42) bleiben die fluoreszierenden Tetracyclin-Ablagerungen

über Jahrzehnte bestehen. BEVELANDER (12) faßte die Ergebnisse der letzten Jahre zusammen, daß Tetracyclin sich nicht aus den Zähnen entfernen läßt, was durch Verfärbungen und Fluoreszenz, die noch nach Jahren nachzuweisen seien, bewiesen werden könne. Dagegen bleibe es im Knochen nur so lange vorhanden bis die Struktur resorbiert und wieder aufgebaut sei.

BERGER und andere Autoren (16, 32, 52, 53) haben sich mit der zeitlichen Veränderung der Mund-, Darm- bzw. Genitalflora beschäftigt. Die qualitativen Unterschiede zwischen diesen Floren wären unerheblich. Charakteristisch wäre das quantitative Verhältnis (16). BERGER et al. (16) schrieben, daß durch eine Tetracyclintherapie es zur Verschiebung der quantitativen Relationen zugunsten solcher Keimarten käme, die zahlenmäßig innerhalb der normalen Schleimhautflora kaum Bedeutung fänden. Doch wäre die natürliche Schleimhautflora außerordentlich stabil und regenerationsfähig. HAENEL (32) erkannte, daß nach Absetzen der Antibiotika sich die Mikrobiozönose in kurzer Zeit normalisierte und das gleiche Bild wie vor der Therapie zeigte.

KNOTHE (52, 53) wies an Darmbakterien nach, daß die Normalisierung der Darmflora nach Absetzen des Medikaments nur einige Tage dauert.

WEINBERG (80), wie auch HAMNER (33) fanden in ihren Versuchen, daß 2- und 3-wertige Kationen mit Tetracyclin einen Chelatkomplex bilden, der antibakteriell inaktiv ist.

ANDERSON et al. (4) gaben Kaninchen intramuskuläre Tetracyclininjektionen. 16 - 96 Stunden nach der letzten

Injektion wurden die Tiere getötet, und stark fluoreszierende Knochen überprüfte man auf seine antibakterielle Wirksamkeit, indem man ihn auf mit Testkeimen beimpfte Blutplatten aufbrachte. Es entwickelten sich deutliche Hemmhöfe um die Knochenteile von Tieren, die weniger als 96 Stunden vor der letzten Injektion getötet worden waren. Im gleichen Jahr veröffentlichten dieselben Autoren eine weitere Arbeit (3) zu diesem Thema bei ähnlichem Versuchsaufbau. Auch hier erhielten sie deutliche Hemmhöfe bei Knochen, der weniger als 96 Stunden nach der letzten Injektion entnommen worden war. Daraus schlossen sie, daß die antibakterielle Wirkung des Tetracyclins sich im Knochen so lange erhalte, bis sich ein Chelatkomplex zwischen metallischen Kationen und dem Tetracyclin gebildet habe. Dieser Komplex sei dagegen für die lange Sichtbarmachung des Antibiotikums im Knochen verantwortlich. Die Verweildauer im Knochen sei kein Maß für die Wirksamkeit. Mehrere Dosen würden die Aktivität, die sich 4 Tage im Knochen erhalte, erhöhen.

Auch BOYNE und KRÜGER (18) konnten nachweisen, daß tetracyclinhaltiger Knochen eine bakteriostatische Wirkung auf tetracyclinsensible Mikroorganismen habe, indem sie Oxytetracyclinkegel in Extraktionshöhlen implantierten, um dann 4 - 6 Tage später Knochenstücke herauszuoperieren und bakteriologisch zu untersuchen. In einem weiteren Versuch, der wie bei ANDERSON et al. (3, 4) aufgebaut war, kamen die Autoren (18) zu denselben Ergebnissen. Nur bis 96 Stunden nach der letzten Injektion war eine antibakterielle Wirkung auf die Testflora zu verzeichnen. Sie konnten meßbare Hemmhöfe um die auf die Blutplatten

aufgelegten Knochenstücke feststellen.

BOYKO (17) berichtete, wobei er eine ähnliche Technik wie ANDERSON et al. (3, 4) benutzte, daß Knochen von Ratten und Kaninchen noch 2 1/2 Monate nach der letzten Tetracyclingabe eine deutliche Hemmung der Testorganismen bewirkten.

Fragestellung

In der Literatur wird beschrieben, daß Tetracyclin in Zähnen und Knochen von Mensch und Tier abgelagert wird. Ebenfalls läßt sich Tetracyclin in Hartgeweben bei Kindern und Nachkommen von Tieren feststellen, wenn die Mutter bzw. die Muttertiere während der Schwangerschaft Tetracyclin erhielten. Die Nachkommen dieser Tiere zeigten auffällig eine geringe Kariesfrequenz.

Aus den Arbeiten von MÜLLER (59) und anderen (30, 84) ist aber nicht zu ersehen, warum diese Tiere weniger Karies entwickeln. MÜLLER (59) gab den Hinweis, die Ursache könnte in der Wirkung des in den Zahn eingebauten Tetracyclins auf die Bakterien der Mundhöhle, beruhen.

Andere Autoren wiesen nach, daß im Knochen abgelagertes Tetracyclin eine antibiotische Wirkung auf Testkeime besitzt.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es festzustellen, ob in Zähnen und Knochen abgelagertes Tetracyclin bei niedriger Dosierung eine antibiotische Wirkung aufweist. Desweiteren soll überprüft werden, ob Tetracyclin sich in allen drei Schichten des Zahnes abgelagert.

E i g e n e U n t e r s u c h u n g e n

Material und Methode

Als Voraussetzung der Untersuchung dienten folgende Vorversuche:

- 1.) Hamster wurden mit einer Kariesdiät für Albino- und Goldhamster nach Keyes gefüttert.

Diät: Staubzucker	59%
Magermilchpulver	27%
Weizen-Vollkornmehl	6%
Alfalfa-Pulver	3%
Voll-Leber pulverisiert	2%
Leberpulver	2%
Osborne-Mendel-Salzgemisch	1%

Nach 5 Monaten wurden die Tiere getötet, ihre Kiefer präpariert und in 10% Formalin fixiert. Die Zähne zeigten gegenüber denen der Kontrolltiere kariöse Läsionen, die oftmals die gesamte Zahnkrone zerstört hatten. Daraus ließ sich folgern, daß die verwendeten Goldhamster Karies entwickelten und eine kariöse Mundflora besaßen.

- 2.) Es folgte die Untersuchung der durchschnittlichen Trinkmenge/24 Std. bei den weiblichen Goldhamstern. Nach Ablauf der Kontrollzeit wurde festgestellt, daß jedes Tier, verglichen mit den anderen, unterschiedlich trank. Dagegen war die Trinkmenge für das Einzeltier nahezu konstant. Nach Zusatz von Tetracyclin zum Trinkwasser änderte sich dieser Wert nicht.

- 3.) Hier wurde die antibiotische Wirksamkeit von Tetracyclin auf die Mundflora des Hamsters getestet. Dabei zeigte es sich, daß das Antibiotikum die Bakterien in ihrem Wachstum hemmte.

Zum Versuch selbst wurden etwa 3 Monate alte, syrische Goldhamster benutzt. Ihre Haltung erfolgte in Plastikkäfigen mit Drahtdeckel. Als Unterlage für die Tiere dienten Sägespäne. Die Männchen wurden zu zweit in einen Käfig gesetzt, die Weibchen dagegen in Einzelkäfige. Nur zur Paarung wurden für kurze Zeit ein männliches und ein weibliches Tier zusammengebracht. Nach der Paarung wurden die Tiere in 3 Gruppen aufgeteilt!

Gruppe I:

Die Weibchen dieser Gruppe bekamen nach eingetretener Schwangerschaft 20mg/kg Körpergewicht Pyrolidino-Methyl-Tetracyclin (Reverin 50 der Firma Höchst) im Trinkwasser bis zum Absetzen der Jungen. Die Jungen dieser Gruppe erhielten bis zum 40. Lebenstag ebenfalls 20mg/kg Körpergewicht Pyrolidino-Methyl-Tetracyclin im Trinkwasser.

Gruppe II:

Die Weibchen dieser Gruppe tranken während der Schwangerschaft und Laktationsperiode bis zum Absetzen der Jungen 40mg/kg Körpergewicht Pyrolidino-Methyl-Tetracyclin (Reverin 50). Ihre Jungen bekamen diese Zusammensetzung weiter bis zum 40. Lebenstag.

Gruppe III:

Diese Gruppe diente der Kontrolle. Die Weibchen wie ihre Jungen erhielten während der ganzen Versuchsdauer Trinkwasser ohne den Zusatz des Antibiotikums.

Als feste Nahrung erhielten alle Tiere eine Meerschweinchen diät der Firma Altromin, der 25 % Sonnenblumenkerne beigemischt waren. Das Trinkwasser war Leitungswasser mit $30\text{mg}/100\text{cm}^3$ Vitamin C, dem in Gruppe I und II Tetracyclin zugesetzt wurde. Täglich wurde es erneuert und die Menge des Antibiotikums nach dem Gewicht und der Trinkmenge der Tiere bestimmt. Nach dem Wurf beließ man die Jungtiere je nach Entwicklungsstand bis zum 18. - 20. Lebenstag beim Muttertier. In allen drei Gruppen konnte beobachtet werden, daß die Jungtiere ab dem 16. Lebenstag zusätzlich zur Muttermilch selbständig die dem Muttertier angebotene Flüssigkeit zu sich nahmen. Danach kam jedes Jungtier in einen Einzelkäfig.

Nach Durchbruch der 3. Molaren in die Mundhöhle zwischen dem 35. - 42. Tag wurden die Jungtiere getötet, und ihre Zähne unter dem Lupenmikroskop aus dem Kiefer präpariert. Die Bezeichnung der Zähne erfolgte entsprechend der Tiergruppe mit Ia, IIa bzw. IIIa. Zur Untersuchung gelangten in der Gruppe Ia 210 Zähne, in der Gruppe IIa 162 Zähne, in der Gruppe IIIa 216 Zähne, die jeweils in 1., 2. und 3. Molaren unterschieden wurden. Da auf der Oberfläche der Zahnkrone eine Mikroflora vorhanden war, die die Versuche beeinflussen konnte, wurden zur Klärung dieser Frage ein Teil der Zähne im Gassterilisator sterilisiert.

Der andere Teil gelangte so, wie er aus der Mundhöhle entfernt wurde, zur Untersuchung. Eine weitere Unterteilung erfolgte bei der bakteriologischen Untersuchung. Ein Teil der sterilisierten und nicht sterilisierten Zähne wurde im sterilen Mörser zu Pulver zerstoßen.

Von zwei Kiefern der Jungtiere, die 40 mg/kg Körpergewicht Tetracyclin erhalten hatten, und zwei Kiefern der Jungtiere, die 20 mg/kg Körpergewicht Tetracyclin bekommen hatten, wurden Schliffpräparate angefertigt, um Aussagen über Fluoreszenz und Ablagerungsstellen des Antibiotikums machen zu können. Die Kiefer wurden in Alkohol entwässert und auf Schleifscheiben mit zunehmender Feinheit der Körnung geschliffen. Nach der Reinigung in Alkohol erfolgte die Einbettung der Schliffe. Die Fluoreszenz wurde mit einem Zeiss-Foto-Mikroskop überprüft und fotografiert.

Zur Gewinnung der Mundflora des Goldhamsters wurden Tiere, die kein Tetracyclin erhalten hatten, herangezogen. Mit einem sterilen Glasspatel ließ sich der Mund sperren, und dann wurde 3 mal mit einem sterilen Tupfer, der mit physiologischer Kochsalzlösung befeuchtet war, über die Höcker, Buccal- und Lingualflächen der Molaren gestrichen. Diese Tupfer wurden in physiologischer Kochsalzlösung ausgedrückt, um eine gleichmäßige Verteilung der Keime auf den Blutplatten zu erzielen.

Von dieser Aufschwemmung wurden jeweils 2 Tropfen aus einer 1 ml Pipette auf den Nährboden gegeben und mit einem Glasspatel gleichmäßig verteilt. Es kamen normale Blutplatten sowie DST-Blutplatten

zur Verwendung. Auf die so vorbereiteten Platten wurde zur Kontrolle der Empfindlichkeit der Testkeime ein kleines Filterpapierscheibchen $\varnothing$ 9 mm mit 0,01 ml einer Tetracyclinlösung von 50mg Antibiotikum in 5 ml aqua dest. gelegt. Nun wurden die Zähne der verschiedenen Gruppen mit den Wurzeln nach oben bis zum Zahnäquator in den Agar gedrückt. Das Zahnpulver, das aus Zahnkronen im sterilen Mörtel hergestellt worden war, wurde direkt bzw. auf einem Filterplättchen von 9 mm Durchmesser angefeuchtet mit physiologischer Kochsalzlösung auf den Agar gelegt. Die Bebrütung der Platten erfolgte aerob und anaerob. Die aerob zu bebrütenden Platten wurden für 24 Stunden bei 37°C in den Brutschrank gestellt. Das anaerobe Milieu für die anaerobe Bebrütung erzeugte man durch Zusammengießen von Pyrogallol und Na_2CO_3 mit dem Verfahren nach Küster. Diese Platten wurden 48 Stunden bei 37°C bebrütet. Nach den festgesetzten Zeiten öffnete man die Platten, untersuchte mit der Lupe, ob sich um die aufgebrachten Objekte -Zähne, Zahnpulver und Testplättchen- Hemmhöfe gebildet hatten. Einige Objekte wurden anschließend zur Dokumentation fotografiert.

In einem weiteren Versuch wurde der Tetracyclin enthaltende Knochen von Goldhamstern untersucht. Die Haltung und Ernährung der Tiere erfolgte entsprechend der Gruppe II. Nach etwa 30 Tagen, in denen sie jeden Tag Tetracyclin im Trinkwasser erhielten, wurden die Tiere getötet und unter sterilen Bedingungen die Beinknochen präpariert. Unter dem Fluoreszenzmikroskop erfolgte die Auswahl besonders stark fluoreszierender Knochenteile.

le, die zu Zylindern, Spänen und Pulver verarbeitet wurden. Dieses Untersuchungsmaterial wurde wie oben beschrieben auf die mit Mundflora vom Goldhamster und Filtertestplättchen vorbereiteten Blut- bzw. DST-Blutplatten aufgebracht und aerob 24 Stunden bei 37°C bebrütet. Nach dieser Zeit folgte die Kontrolle der Platten auf Hemmhöfe um die Objekte. Zum Nachweis der Fluoreszenz wurden ebenfalls Schliffe von den Beinknochen hergestellt.

Literatur zur Methodik

Seit den vierziger Jahren wird der syrische Goldhamster für Experimente auf dem Gebiet der Kariesforschung herangezogen, da man erkannte, daß 1. er bei geeigneter Diät (13, 39, 44, 45, 46, 47) Karies entwickelt und 2. die Hamsterkaries mit der Karies beim Menschen vergleichbar ist (60).

Verschiedene Autoren (21, 48, 61, 76) konnten in ihren Studien an Hamsterzähnen nachweisen, daß der Aufbau ihrer Molaren weitgehend dem Aufbau menschlicher Zähne entspricht. Die Molaren besitzen die für den Menschen typischen Schichten: Schmelz, Dentin und Zement. Damit war auch histologisch der Nachweis erbracht, daß Kariesexperimente am Goldhamster auf den Menschen übertragbar sind.

MÜLLER (59) fand in seinen Experimenten mit dem Antibiotikum Tetracyclin beim Goldhamster, daß niedrige Dosen des Medikaments, die dem schwangeren Tier gegeben wurden, bei den Nachkommen eine geringere Zahl kariöser Läsionen verursachte als bei den Kontrolltieren.

1959 befaßten sich ANDERSON et al. (3, 4) mit dem Problem der antibakteriellen Wirksamkeit von in Hartgeweben abgelagertem Tetracyclin. Sie setzten Testkeime tetracyclinenthaltendem Knochen aus. Die Präparate waren Knochenzylinder und pulverisierter Knochen aus Tibia und Femur von Kaninchen. War der Knochen nicht später als 96 Stunden nach der letzten Tetracyclininjektion vom Versuchstier gewonnen worden, so bildeten sich deutliche Hemmhöfe aus,

die eine Größe bis zu 12 mm erreichten.

BOYKO (17) experimentierte ähnlich wie ANDERSON et al. (3, 4). Bei ihm erzeugte der antibiotikaenthaltende Knochen noch nach Monaten erkennbare Hemmhöfe.

HERRMANN et al. (37) untersuchten Mundflora von Ratten auf ihre Kariogenität. Die von ihnen angegebene Gewinnung der Bakterien wurde dahingehend modifiziert, daß an Stelle der Traubenzuckerlösung physiologische Kochsalzlösung benutzt wurde.

E r g e b n i s s e

Am Ende der Versuchsreihe konnten 588 Zähne von 50 Goldhamstern ausgewertet werden. 4 Kiefer von Tieren, die Tetracyclin erhalten hatten, wurden zur Herstellung von Schliffen verwendet. Die Tiere hatten bei ihrer Tötung ein Alter von 35 - 42 Tagen erreicht und wogen zwischen 50 und 80 g. Das Durchschnittsgewicht betrug 68 g. Ein Unterschied im Gewichtsverlauf zwischen den Versuchsgruppen zeigte sich nicht. Desweiteren gelangten 8 Ober- und 8 Unterschenkel von Goldhamstern zur Auswertung, die bis zur Tötung täglich Tetracyclin erhalten hatten.

Auffällig war der Vergleich der Zähne der Tiere, die im Versuch waren, mit den Zähnen der Tiere aus dem Vorversuch, die kariogene Kost erhalten hatten. Letztere hatten Zähne, die teils bis zum Gingivalsaum durch Karies zerstört waren (Bild 1). Dagegen zeigte sich bei den Versuchstieren, sowohl den Kontrolltieren als auch den Tieren, die Tetracyclin erhalten hatten, daß kaum kariöse Läsionen vorhanden waren (Bild 2). Wenn doch Karies vorlag, so befand sie sich in den meisten Fällen an den 2. Molaren. An den Molaren konnten keine Verfärbungen festgestellt, wie auch keine Hypoplasien submikroskopisch erkannt werden.

Im fluoreszierenden Licht zeigten die Zähne eine stark leuchtende, gelb-grüne Fluoreszenz (Bild 3). Es fluoreszierten Schmelz, Dentin und Alveolarknochen.

Die Fluoreszenz im Schmelz war schwach und diffus. Sie verteilte sich über den ganzen Schmelz, wobei vereinzelt am Fissurenboden und an einzelnen Hökerspitzen verstärkte Fluoreszenz festgestellt werden konnte. Ein kräftiger fluoreszierender Streifen war an der Schmelz-Dentin-Grenze sichtbar. Er war auch sehr viel breiter als die weiteren Streifen im Dentin (Bild 4).

Das Dentin zeigte eine diffuse Fluoreszenz, aus der aber stärker fluoreszierende Banden hervortraten. Weiter ließ sich ein stark fluoreszierendes Band am Übergang von der Pulpahöhle zum Dentin erkennen.

Die Intensität nahm von M_1 nach M_3 hin ab. Bei M_3 war eine matte, diffuse, gelb-grüne Fluoreszenz des Schmelzes erkennbar. Die Schmelz-Dentin-Grenze markierte sich deutlich, sowie der Übergang von der Markhöhle zum Dentin. Es ließen sich aber nirgends so kräftig fluoreszierende Streifen wie bei M_1 oder M_2 ermitteln (Bild 3).

Bei den Knochenschliffen zeigte sich die Fluoreszenz besonders an der Grenze des Knochens zum Markraum. Hingegen sah man im kompakten Knochen kaum Fluoreszenz. In der Spongiosa des caput femuris setzten sich die Hohlräume durch die Fluoreszenz der Bälkchenoberfläche scharf vom Knochen ab. Besonders intensiv leuchteten die Gelenkköpfe (Bild 5). Im Querschnitt durch einen Röhrenknochen wurden die vom Markraum in den Knochen hineinziehenden Gefäße deutlich (Bild 6). Ansonsten wies der Knochen eine Schichtung auf. Die Fluoreszenz be-

gann an der Grenze zur Markhöhle und schritt nach außen hin fort (Bild 5).

Die Mundflora der Hamster war eine Mischflora, die reichlich aerobe und anaerobe Keime, festgestellt durch das Verfahren nach Küster, enthielt. Eine Differenzierung der Keime wurde nicht vorgenommen. Auf Blutplatten zeigten die Kolonien ein regeres Wachstum als auf DST-Agar mit Menschenblut (Bild 7, 8). Sämtliche Keime wurden durch Tetracyclin, das frisch zubereitet auf die Platten aufgebracht wurde, in ihrem Wachstum gehemmt. Es bildeten sich um die Filterplättchen deutlich Hemmhöfe, die sowohl bei aerober wie anaerober Bebrütung auftraten (Bild 8).

Um die in den Agar gesteckten Zähne bildeten sich keine Hemmhöfe. Dabei war es gleichgültig, ob die Zähne von Kontrolltieren oder von Tieren, die Tetracyclin erhalten hatten, stammten (Bild 9).

Ähnlich war das Ergebnis bei den im Mörser zerstoßenen Zahnkronen. Auch hier konnten bei Betrachtung mit der Lupe keine Hemmhöfe um die Objekte festgestellt werden (Bild 10, 11). Die Kolonien wuchsen dicht an die Zähne und an das Zahnpulver heran (Bild 12). Teilweise waren die Zähne von den Kolonien eingeschlossen.

Beim Hamsterknochen wurden ähnliche Beobachtungen, wie bei den Zähnen gemacht. Es konnten keine Hemmhöfe erkannt werden. Auch hier wuchsen die verschiedenen Kolonien, die Sensibilität gegenüber dem Tetracyclin zeigten, indem sie durch das Testplättchen im Wachstum gehemmt wurden, dicht an die tetracyclinhaltigen Knochenspäne, -zylinder und -pulver heran (Bild 13, 14, 15).

A b b i l d u n g e n

Bild 1:

Unterkiefer eines Hamsters, der mit
kariogener Kost ernährt wurde. Die
Krone von M_3 ist fast völlig zerstört.

Bild 2:

Oberkiefer eines Kontrolltieres,
Geringer kariöser Befall.



Bild 3 bis 6: Fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen mit dem Leitz-Foto-Mikroskop. Sperrfilter 50/65.

Bild 3:

Schliffpräparat eines Unterkiefers.
Fluoreszenz im Schmelz, Dentin, Zement und Alveolarknochen.

Bild 4:

Schliffpräparat eines 2. UK-Molaren.
Fluoreszenz an Höckerspitze und Fissurengrund. Stark ausgeprägte Schmelz-Dentin-Grenze, Banden im Dentin.

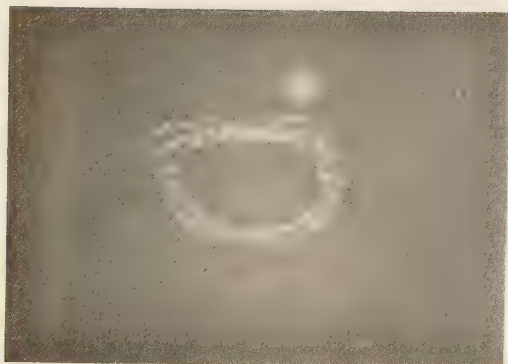
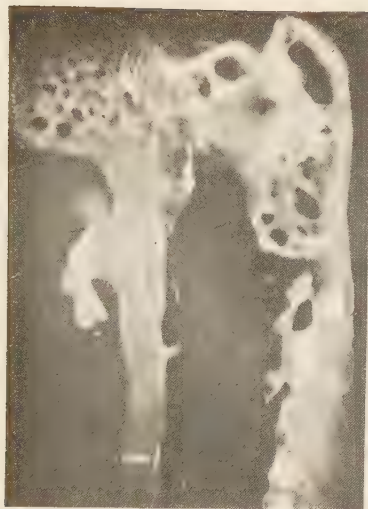


Bild 7:

Blutplatte mit Knochenpulver und -zylinder. Reges Wachstum der Kolonien. Hemmhöf um das in Tetracyclin getränkte Filterplättchen. Keine Hemmhöfe um die tetracyclin-enthaltenden Knochenteile.

Bild 8:

DST-Platte mit Hamstermolaren. Hemmhof um das tetracyclinhaltige Filterplättchen. Koloniewachstum bis an die Kontroll- und tetracyclinenthaltenden Zähne heran.

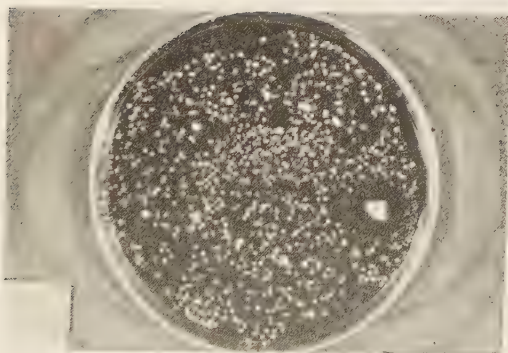
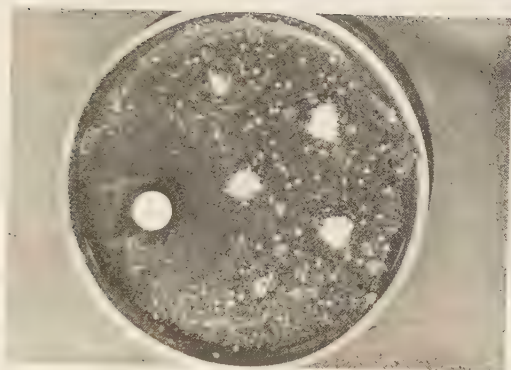


Bild 9:

DST-Platte mit 2. OK-Molaren vom Hamster, der 20 mg/kg Körpergewicht Tetracyclin erhalten hatte. Kolonien wachsen bis dicht an den Zahn heran, teilweise am Zahn.

Bild 10:

DST-Platte mit zerstoßenen Zahnkronen. Im unteren Teil des Bildes 2 mal Zahnpulver von Kontrolltieren. Ein Hemmhof ist nur um das Filterplättchen zu erkennen. Wachstum der Kolonien bis an die Objekte heran.

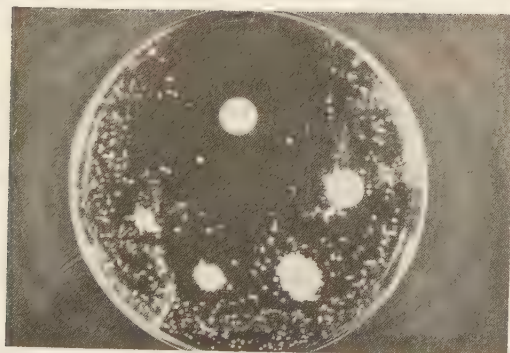
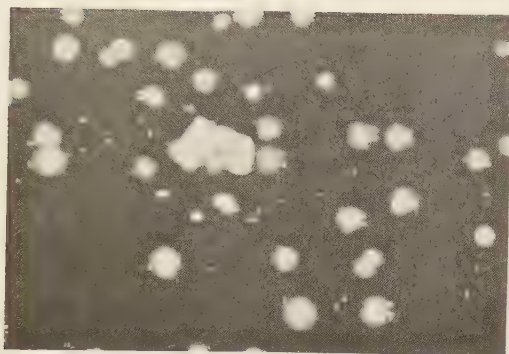


Bild 11:

Blutplatte mit zerstoßenen Zahnkronen von Kontrolltieren und Tieren, die Tetracyclin erhalten hatten. Das Koloniewachstum wird nicht durch die Objekte gehemmt.

Bild 12:

DST-Platte mit tetracyclinhaltigen, pulverisierten Zahnkronen. Die Kolonien wachsen unbeeinflusst durch das Objekt.

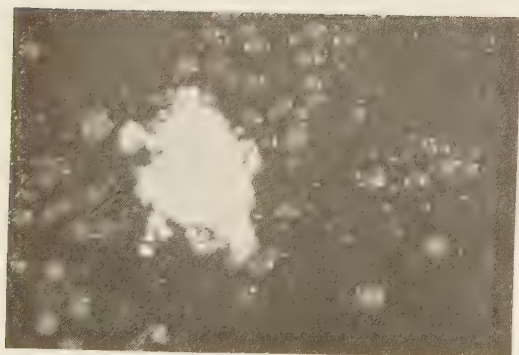
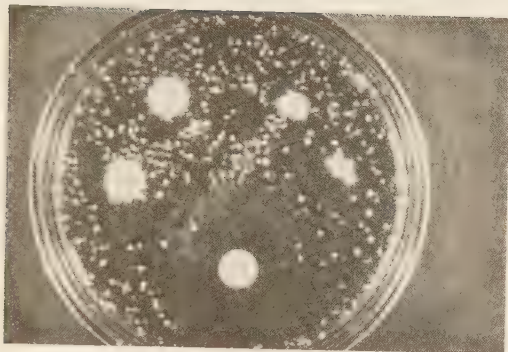


Bild 13:

Blutplatte mit tetracyclinhaltigem
Knochen vom Hamster, der 40 mg/kg
Körpergewicht Tetracyclin erhalten
hatte. Ein Hemmhof ist nur um das
Filterplättchen festzustellen.

Bild 14:

Blutplatte mit Gelenk. Kolonien
wachsen am Knochen.

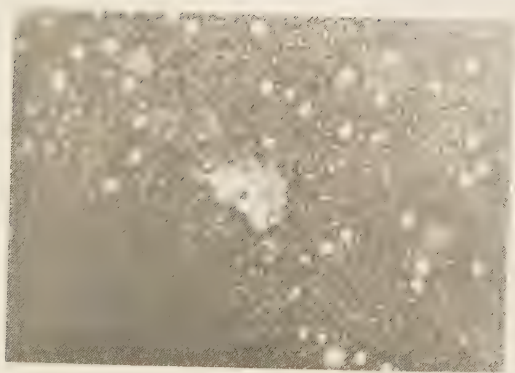
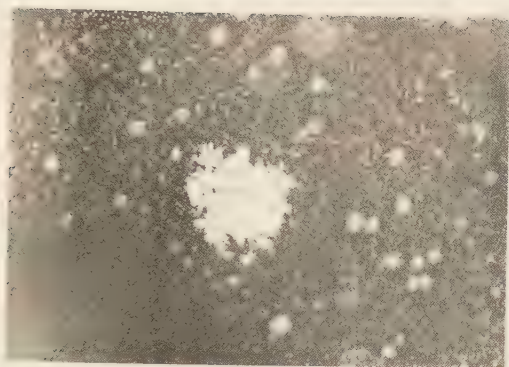


Bild 15:

Blutplatte mit Knochenpulver. Objekt
verursacht keinen Hemmhof.

Bild 16:

Zahnschliff eines Milchzahnes. Tetra-
cyclinflouoreszenzstreifen im Dentin
und Schmelz (Bild Prof. Wandelt)



D i s k u s s i o n

Die von manchen Autoren (59, 84) gemachten Angaben über das Trinkverhalten sowie den Gewichtsverlauf bei Versuchstieren konnten in dieser Arbeit für den Goldhamster bestätigt werden. Die Tiere nahmen bei Gabe von Tetracyclin weder mehr Flüssigkeit zu sich, noch änderte sich ihr Gewichtsverlauf gegenüber den Kontrolltieren.

Verglich man den Kariesbefall an den Molaren der drei Versuchsgruppen mit dem aus dem Vorversuch, so war auffällig, daß der 2. Molar der anfälligste Zahn war. Dies stimmt mit den Untersuchungen von MÜLLER (59) überein.

Die in der Literatur beschriebenen Zahnverfärbungen (8, 10, 12, 13, 23, 26, 36, 49, 50, 58, 62, 69, 70, 77, 81, 82) konnten im Experiment am Goldhamster nicht bestätigt werden. Das gleiche gilt für Hypoplasien, die von vielen Autoren beschrieben wurden (12, 13, 36, 49, 68). Daß derartige Veränderungen im vorliegenden Experiment nicht beobachtet werden konnten, mag in der niedrigen Dosierung und in dem verwendeten Präparat seine Begründung finden.

Im Versuch konnte nicht die Überschreitung der Plazentaschranke für Tetracyclin -wie von vielen Autoren beschrieben (24, 41, 54, 58)- nachgewiesen werden, da die Mineralisation der Hamstermolaren erst am 2. Lebenstag (40) einsetzt. Dagegen ließ sich durch fluoreszenzmikroskopische Untersuchungen die Weitergabe des Tetracyclins vom Muttertier auf die Jungen durch die Milchdrüsen beweisen.

Bei Zahnschliffen wurde eine ausgeprägte Fluoreszenz in den Zähnen beobachtet, was mit den Arbeiten vieler Autoren - untersucht bei Mensch und Tier - übereinstimmt (5, 7, 8, 10, 14, 15, 18, 26, 41, 42, 49, 50, 57, 73, 84). Fluoreszenz, verursacht durch eingelagertes Tetracyclin, wurde im Schmelz, Dentin und Alveolarknochen gefunden, im Gegensatz zu den Ansichten von HARRIS (35), KEIL (42) und WEHSE (79), die die Auffassung vertreten, daß das Antibiotikum eine zu große Affinität zu organischem Material habe. Deshalb werde der hochmineralisierte Schmelz kein Tetracyclin aufnehmen. Dieser Auffassung muß widersprochen werden, da eine diffuse Fluoreszenz im Schmelz nachweisbar war, aber nicht so ausgeprägt wie im Dentin. Als besonders anschauliches Beispiel, daß auch im Schmelz Tetracyclin abgelagert wird, ist der von WANDELTE beobachtete Fall. Er konnte sogar einen scharf markierten fluoreszierenden Streifen im Schmelz nachweisen. (Bild 16)

Auch GASSER (29) steht der obigen These entgegen, indem er nachwies, daß organisches Material zur Einlagerung nicht notwendig sei, sondern sogar die Bindungsstellen blockiere.

Auffällig an den Schliffen war,

1. daß im Dentin eine diffuse Fluoreszenz neben fluoreszierenden Banden bestand, und
2. daß die Intensität der Fluoreszenz beim 1. Molaren am ausgeprägtesten war, wohingegen der 3. Molar sehr viel schwächer fluoreszierte.

Der erste Punkt läßt folgende Erklärung zu. Es konnte beobachtet werden, daß die Jungtiere über den ganzen

Tag verteilt Muttermilch tranken. Somit war ein mehr oder weniger konstanter Serumspegel vorhanden, der zu einem ständigen Einbau von Tetracyclin in die sich zur Mineralisation anschickende Zahnhartsubstanz führte. Dieser konstante Serumspegel bewirkte die diffuse Fluoreszenz.

Die zusätzliche Streifung resultiert aus der zeitweilig erhöhten Trinkmenge, die unregelmäßige Spitzen im Serumspegel erzeugt und damit einen größeren Einbau des Antibiotikums in die Hartsubstanz verursacht.

Der zweite Punkt läßt sich durch das Wachstum der Tiere und ihrer Zähne erklären. Die Mineralisation der Zähne setzt 2 Tage nach der Geburt ein (40, 59), wobei mit dem ersten Molaren begonnen wird. Die Mineralisation des 3. Molaren beginnt am 18. Tag (40) nach der Geburt, wo bereits M_1 und M_2 in die Mundhöhle durchgebrochen sind. Die Jungtiere wurden um diesen Tag herum vom Muttertier abgesetzt und erhielten nun ihrem Gewicht entsprechend den Tetracyclinzusatz im Trinkwasser. Zuvor hatten sie das Antibiotikum über die Muttermilch zugeführt bekommen. In der Muttermilch sollen Werte zwischen 50 bis 100% der mütterlichen Serumwerte auftreten. Die Serumwerte betragen wiederum 50 bis 80% der oralen Gabe (78). Dadurch erhielten die Jungtiere gleich nach der Geburt mindestens 25% der oralen Gabe des Muttertieres, dessen Gewicht aber etwa 50 mal so groß bei der Geburt der Jungen und etwa 4 mal so groß bei deren Absetzen war.

Das Hauptziel dieser Arbeit bezog sich auf den Nachweis, ob das in Zähnen und Knochen des syrischen Goldhamsters abgelagerte Tetracyclin, das durch Fluoreszenz nachweisbar ist, seine antibiotische Wirksamkeit auf die Mundflora des Goldhamsters behält.

ANDERSON et al. (3, 4) injizierten in ihrem Versuch Kaninchen eine hohe Dosis Tetracyclin (250 mg/kg Körpergewicht pro Injektion) und konnten nachweisen, daß fluoreszierende Knochenteile eine antibakterielle Wirkung auf die Testkeime ausübten. Die beobachteten Hemmhöfe traten aber nur bei Knochen auf, der bis 96 Stunden nach der letzten Injektion entnommen worden war. Die Hemmhöfe variierten von 3 bis 12 mm Durchmesser, abhängig von der Anzahl der Tetracyclin-Injektionen und dem Alter des Knochens nach der letzten Injektion.

ANDERSON et al. (3, 4) konnten dann in einem ähnlichen Versuch mit Kaninchen, denen ebenfalls pro Injektion 250 mg/kg Körpergewicht Tetracyclin verabreicht wurde, die Versuchsergebnisse der vorherigen Arbeit bestätigen. Als Begründung dafür, daß 96 Stunden nach Absetzen des Antibiotikums keine antibakterielle Wirkung vom Knochen mehr ausging, gaben sie an, daß nach dieser Zeit kein freies Tetracyclin mehr im Knochen vorhanden sei. Nur dieses noch nicht chelatartig gebundene Antibiotikum sei für die Wirkung verantwortlich. Sie konstatierten, daß die über Monate anhaltende Fluoreszenz unabhängig vom bakteriostatischen Effekt sei.

BOYKO (17) benutzte eine Technik, die der von ANDERSON et al. (3, 4) verwandt war. Er benutzte Ratten und Kaninchen und konnte noch nach 2 1/2 Monaten nach Absetzen des Medikaments Hemmung des Bakterienwachstums durch Knochenproben, die Tetracyclin-Fluoreszenz zeigten, nachweisen. Dieses Ergebnis kann nicht auf der Wirkung des Tetracyclins beruhen, wie die Untersuchungen von ANDERSON et al. (3, 4) sowie die eigenen Re-

sultate ergeben haben. Seine Versuchsanordnung muß in Bezug auf die Fragestellung fehlerhaft gewesen sein.

BOYNE et al. (18) führten ihre Versuche an Hunden durch und fanden eine Hemmung des tetracyclinsensiblen Teststammes in allen Fällen bis 96 Stunden nach Absetzen des Medikaments. In einem Fall zeigte der Knochen noch 6 Tage später eine antibakterielle Wirkung.

Die hier untersuchten Zähne, sowie der Knochen zeigten keine antibakterielle Wirkung auf die Mundflora des Goldhamsters, obgleich die Testflora tetracyclinsensibel reagierte.

Für die Zähne läßt sich das Ergebnis folgendermaßen begründen. Zwischen dem Beginn der Mineralisation der Zähne, womit der Einbau von Tetracyclin in den Schmelz erfolgte, und der Opferung der Tiere lagen 20 bis 40 Tage. Legt man nun die Ergebnisse von ANDERSON et al. (3, 4) und BOYNE et al. (18) zu Grunde, so ist die wirksame Zeitspanne weit überschritten. Wenn ANDERSON et al. (3, 4) sagten, daß die Fluoreszenz unabhängig vom bakteriostatischen Effekt ist, so kann aus den Ergebnissen vom Menschen, daß nämlich noch nach Jahren (62) Fluoreszenz an den Zähnen auftritt, geschlossen werden, daß das Tetracyclin dauerhaft im Schmelz vorhanden ist und nicht abgegeben wird. Sollte doch eine Diffusion an die Oberfläche stattfinden, so dürfte sie ebenfalls durch die lange Fluoreszenz an Menschenzähnen nachweisbar, minimal sein.

Fluoreszenz tritt bei einer Konzentration von $1:10^4$ bis $1:10^6$ auf (55). Die Hemmkonzentrationen betragen im Durchschnitt 0,5 bis 1 μ /ml (78). Bei der im Ver-

such benutzten Dauergabe ergibt sich ein durchschnittlicher Serumspegel von $2,0\gamma/\text{ml}$ (78). KELLY et al. (43) ermittelten, daß nur 10% des angebotenen Arzneimittels in das Hartgewebe abgelagert werden. Somit ergäbe sich, daß $0,2\gamma/\text{ml}$ Tetracyclin sich auf die in der Mineralisation befindlichen Hartgewebe verteilt, wodurch die Wirkkonzentration für das einzelne Gewebe zu gering ist.

Für die Erklärung von ANDERSON et al. (3, 4), daß die antibakterielle Wirkung durch das freie Tetracyclin verursacht sei, sprechen auch die Untersuchungen von SPRETER v. KREUDENSTEIN et al. (71, 72) und STÜBEN et al. (74). Sie konnten mit Penicillin wie auch mit Tetracyclin nachweisen, daß nach wenigen Stunden schon bakterizide Konzentrationen des Medikaments im Dentinliquor vorhanden waren. Auch HARNDT (34) konnte das rasche Eindringen in die Dentinkanälchen selbst am marktoten Zahn zeigen, wo es dann an Ca^{++} gebunden wurde.

Daß das an Kalzium chelatartig gebundene Tetracyclin antibakteriell unwirksam ist, wurde von HAMNER (33) und WEINBERG (80) festgestellt.

ANTALOVSKA (8) untersuchte den Abbau des Tetracyclins aus dem Zahn an Hand des Fluoreszenznachweises. Sie gab Ratten 50 mg/kg Körpergewicht Tetracyclin und verglich die Fluoreszenz an den Schneidezähnen mit der der Molaren. Nach 10 Wochen fluoreszierten die Frontzähne nicht mehr, die Molaren hingegen immer noch. Das Ergebnis ist durch die stete Abrasion und das ständige Nachwachsen der Schneidezähne erklärlich. Dagegen werden die Molaren nicht nachgebildet.

Diese Überlegungen lassen sich auch auf den Knochen ausweiten. Zwar wurde hier nicht die Zeit überschrit-

ten, die ANDERSON et al. (3, 4) und BOYNE et al. (18) angeben, bis das freie Tetracyclin an Ca^{++} gebunden oder abgeflutet ist, aber die Konzentration in den Knochenstücken war zu gering, um eine Hemmung des Bakterienwachstums zu bewirken. ANDERSON et al. (3, 4) benutzte 250 mg/kg Körpergewicht Tetracyclin. Hier im Versuch wurde aber nur mit 20 bzw. 40 mg/kg Körpergewicht Tetracyclin operiert.

Durch die Versuche ist gezeigt worden, daß Tetracyclin, das sich in Hamstermolaren ablagert und an Ca^{++} gebunden ist, nicht meßbar aus dem Zahn diffundiert und keine antibakterielle Wirkung entwickelt. Dadurch kann die bei Tetracyclinmedikation beobachtete Kariesreduktion (30, 59, 84) nicht auf der Veränderung der Mundflora durch das im Zahn eingelagerte Tetracyclin beruhen. Eine Beeinflussung der Mundflora nach Absetzen der oralen Medikation durch im Speichel enthaltene Tetracycline (16, 20), die aus der ständigen Knochenregeneration stammen, ist unwahrscheinlich, da diese Mengen unter der Wirkkonzentration liegen. Es ist auch fraglich, ob das freigesetzte Tetracyclin überhaupt noch eine antibakterielle Wirkung besitzt.

Eine dauerhafte Veränderung der Mundflora durch die orale Gabe des Tetracyclins kann nicht die Ursache für die Kariesreduktion sein, da sich die ursprüngliche Flora auch nach längerer Antibiotikatherapie innerhalb kurzer Zeit wieder regeneriert (16, 32, 52, 53).

GOLINSKAJA (30) begründete die Kariesreduktion unter anderem mit einer Veränderung der Zahnhartsubstanz. Sie glaubt, der Einschluß von Ca^{++} in die Zähne sei erheblich vermindert.

Möglich wäre aber auch der umgekehrte Fall, daß mehr Ca^{++} in den Zahn eingebaut wird, da Tetracyclin mit dem Ca^{++} einen Chelatkomplex bildet und somit neben den Mukopolysacchariden dem Zahn Ca^{++} zuführt.

Z u s a m m e n f a s s u n g

Die Versuche wurden mit syrischen Goldhamstern durchgeführt. Die Muttertiere waren in zwei Gruppen aufgeteilt, wobei die Weibchen der einen Gruppe 20 mg/kg Körpergewicht Tetracyclin täglich im Trinkwasser bekamen und die zweite Gruppe 40 mg/kg Körpergewicht. Die Tetracyclin-Medikation erstreckte sich über die Schwangerschaft und Laktationsphase. Danach erhielten die Jungtiere die entsprechende Menge, die das Muttertier erhalten hatte, täglich im Trinkwasser bis zur Tötung. Die Kontrolltiere wurden getrennt gehalten und erhielten keinen Tetracyclinzusatz zum Trinkwasser. Es wurden die Zähne von 50 Jungtieren ausgewertet, indem ihre antibiotische Wirksamkeit auf Hamsterflora getestet wurde.

In einem weiteren Versuch wurden die Knochen von syrischen Goldhamstern, die 40 mg/kg Körpergewicht Tetracyclin täglich im Trinkwasser bekamen, auf ihre antibiotische Wirksamkeit auf Goldhamster-Mundflora untersucht.

Zum Nachweis des Antibiotikums in Zähnen und Knochen wurden Schiffe hergestellt.

Nach Abschluß der Untersuchung ließ sich folgendes feststellen:

1. Die Zähne zeigen keine Verfärbung.
2. Hypoplasien sind nicht zu erkennen.
3. Tetracyclin wird von den Weibchen auf die Jungtiere während Schwangerschaft und Laktationsphase übertragen.
4. Eigenfluoreszenz der Zähne ist festzustellen.

5. Sämtliche Versuchstiere entwickelten Karies, wobei das Ausmaß der Zerstörung hauptsächlich von der Kost abhängt.
6. Das in den verwendeten Zähnen enthaltene Tetracyclin diffundiert nicht an die Oberfläche.
7. Die tetracyclinenthaltenden Zähne zeigen keine antibiotische Wirkung.
8. Der tetracyclinenthaltende Knochen hemmt Hamsterflora nicht in ihrem Wachstum.
9. Die Kariesreduktion durch Tetracyclin beruht nicht auf einer Veränderung der Mundflora.
10. Die geringe Kariesfrequenz kann in einer veränderten Zahnstruktur begründet sein.

9. ANTALOVSKA, Z.
SLEZAKOVA, Z.
JIRKALOVA, V.
STRNAD, L. Vliv tetracyklinoveho komplexu na rozpustnost tvrdých zubních tkání.
Čs. stomat. 68, 99 (1968)

10. ANTALOVSKA, Z.
SUCHA, J.
SKALSKA, H. Einfluß des Zeitfaktors auf Veränderungen der Zahnhartsubstanzen durch Tetracycline.
Dtsch. zahnärztl. Z. 25, 247 (1970)

11. ARNOLD, F.A.jr. The production of carious lesions in molar teeth of hamsters (c.auratus).
Publ. Hlth. Rep. (Wash.) 57, 1599 (1942)

12. BEVELANDER, G. The effect of Tetracycline on mineralisation and growth.
Advances in Oral Biology I, 205 (1964)

13. BEVELANDER, G.
NAKAHARA, H. The effect of diverse amounts of Tetracycline on fluorescence and coloration of teeth.
J. Pediat. 68, 114 (1966)

14. BEVELANDER, G.
ROLLE, G.K.
COHLAN, S.Q. The effect of the administration of Tetracycline on the development of teeth.
J. dent. Res. 40, 1020 (1961)

15. BENNET, R.A. Tetracycline labelling of bone in utero.
Lancet I, 467 (1963 II)

16. BERGER, U.
HUMMEL, K. Einführung in die Mikrobiologie und Immunologie unter besonderer Berücksichtigung der Mundhöhle.
München: Urban & Schwarzenberg (1964)

17. BOYKO, V.J. Opređenje lokalizatsii tetra-
siklinov v kostnoi tkáni fluo-
restsentnym metodom.
Antibiotiki (Moskva) 4, 44 (1959)
18. BOYNE, P.J. Topical implantation of Oxyte-
tracycline cones in extraction
sockets.
J. Amer. Dent. Ass. 64, 224 (1962)
19. BUYSKE, D.A. Concentration and persistence
EISNER, H.J. of Tetracycline and Chlorte-
KELLY, R.G. tracycline in bone.
J. Pharmacol. Exper. Ther. 130,
150 (1960)
20. CURCI, G. Ricerca sperimentale sull'eli-
PIZZONI, D. minazione salivare della te-
tracyclina -L- metilencilisina
nell' uomo.
Minerva stomat. 15, 791 (1966)
21. DALE, P.P. Experimental dental caries in
LAZANSKY, J.P. the syrian hamsters.
KEYES, P.H. J. dent. Res. 23, 209 (1944)
22. DAVIES, P.A. Tetracyclines and yellow teeth.
LITTLE, K. Lancet I, 743 (1962)
AHERNE, W.
23. DEBRUQUE, W.R. Dental staining due to Tetracy-
clines.
Tex. dent. J. 83, 12 (1966)
zitiiert nach WEHSE, L. s.Nr. 79
24. DOUGLAS, A.C. The deposition of Tetracycline
in human nails and teeth: a com-
plication of long-term treatment.
Bri. J. Dis. Chest. 57, 44 (1963)
25. EGER, W. Experimentelle Beiträge zum Mi-
BERGER, H.J. neralisationsvorgang in Abhän-
gigkeit von den Mukopolysaccha-
riden der Grundsubstanz.
Acta histochem. 22, 234 (1965)

26. EGER, W.
KÄMMERER, H.
BOTHMANN, G. Experimentelle Beiträge zur Tetracyclinablagerung in den Zähnen.
Dtsch. zahnärztl. Z. 20, 829 (1965)
27. FROST, H.M. An economical microfluorescence set up for detection of Tetracycline in bone.
Aus: FROST, H.M., VILLANELLA, A.R., ROTH, H. Measurement of bone formation in a 57-year-old man by means of Tetracyclines.
Henry Ford Hosp. M. Bull. 8, 239 (1960)
28. FROST, H.M. Tetracycline labelling of bone and the zone of demarcation of osteoid seams.
Canad. J. Biochem. 37, 229 (1962)
29. GASSNER, E.
SAYEGH, F.S. The native of Tetracycline complex in hard tissue of bovine teeth.
Arch. oral Biol. 13, 597 (1968)
30. GOLINSKAJA, M.S. Der Einfluß von Tetracyclin auf die Entwicklung der experimentellen Zahnkaries.
Stomatologija (Mosk.) 45, 32 (1966)
31. GRON, P.
JOHANNESSEN, L.B. Fluorescence of Tetracycline antibiotics in dentin.
Acta odont. scand. 19, 79 (1961)
32. HAENEL, H. Aspekte der mikroökologischen Beziehungen.
Zentralbl. f. Bakt. 176, 1 (1960)

33. HAMNER, M.E. Antibiot. and chemother. 11,
498 (1961)
zitiert nach WALTER, A.M. und
HEILMEYER, L. s. Nr. 78
34. HARNDT, R. Nachweis intravenös verabreich-
ter fluoreszierender Substanzen
in den Hartgeweben marktoter
menschlicher Zähne.
Dtsch. zahnärztl. Z. 21, 307
(1966)
35. HARRIS, W.A. A microscopic method of deter-
mining rates of bone growth.
Nature 188, 1038 (1960)
36. HERRMANN, M.
 WEHSE, L. Schädigende Wirkung der Tetra-
cycline auf Zahn und Parodon-
tium.
Zahnärztl. Welt/Reform 78, 987
(1969)
37. HERRMANN, M. Über die Beziehung zwischen Bak-
terien und Kariesentwicklung.
Dtsch. zahnärztl. Z. 15, 1376
(1960)
38. IBSEN, K.H.
 URIST, M.R. The biochemistry and the physio-
logy of the Tetracyclines.
Clin. Orthop. and Rel. Res. 32,
143 (1964)
39. JABLON, J.M.
 ZINNER, D.D. Differentiation of cariogenic
streptococci by fluorescent an-
tibody.
J. Bact. 92, 1590 (1966)
40. JOHANSEN, E.
 KEYES, P.H. Production and evaluation of ex-
perimental animal caries: a review.
In: SOGNAES, R.F., ed., Advances
in experimental caries research.
Wash. D.C. Amer. Ass. Adv. Sci.
P. 1

41. JOHNSON, R.H.
MITCHELL, D.F. The effects of Tetracyclines on teeth and bones.
J. dent. Res. 45, 86 (1966)
42. KEIL, A. Tetracyclin-Fluoreszenzmikroskopie insbesondere der Zähne.
Leitz-Mitt. Wiss. u. Techn. 3, 83 (1965)
43. KELLY, R.G.
BUYSKE, D.A. J. Pharmakol. Exp. Ther. 130, 144 (1960)
zitiert nach BEVELANDER, G. s. Nr. 12
44. KEYES, P.H. Bacteriological findings and biological implications.
Int. dent. J. 12, 443 (1962)
45. KEYES, P.H. Dental caries in the syrian hamsters. I. The character and distribution of lesions.
J. dent. Res. 25, 341 (1946)
46. KEYES, P.H. Dental caries in the syrian hamster. VIII. The induction of rampant caries activity in albino and golden animals.
J. dent. Res. 38, 525 (1959)
47. KEYES, P.H. The infectious and transmissible nature of experimental dental caries. Findings and implications.
Arch. oral. Biol. 5, 304 (1960)
48. KEYES, P.H.
DALE, P.P. Dentition of the syrian hamster.
J. dent. Res. 23, 209 (1944)
49. KIENITZ, M. Zahnveränderung nach Tetracyclintherapie.
Aus: Praxis der Antibiotikatherapie im Kindesalter. Hrsg.: W. MARGET u. M. KIENITZ
Stuttg.: Thieme (1964)

59. MÜLLER, P. Die Wirkung von niedrigen Tetracyclindosen auf die Kariesaktivität und der Nachweis in den Zähnen von syrischen Goldhamstern.
Inaugural-Dissertation, Erlangen (1969)
60. Orland, F.J. The oral bacterial flora as related to dental caries in the syrian hamster.
J. dent. Res. 25, 455 (1946)
61. PLATHNER, C.H.
TAATZ, H. Histologische Studien über die Zahnentwicklung und den Zahnaufbau des syrischen Goldhamsters. (c. auratus)
Stoma 9, 195 (1956)
62. PORTEOUS, J.R.
WEYMAN, J. Tetracyclines and yellow teeth.
Lancet I, 861 (1962)
63. RAUSCHER, B. Über den Einfluß von Tetracyclin (Reverin) auf das Molarenwachstum der Maus.
Inaugural-Dissertation, Gießen (1968)
64. REDI, R.
ACHOA, S. Enzyme specificity in activation and transfer of aminoacids to ribonucleon protein particels.
Science 133, 1367 (1961)
65. REGNA, P.P.
SOLOMONS, J.A.
MURAI, K.
TIMRECK, A.E.
BRUNNINGS, K.J.
LAZIER, W.A. The isolation and general properties of Terramycin and Terramycin salts.
J. Amer. Chem. Soc. 73, 4211 (1951)
66. RINDERER, L. Verfärbung und Mißbildung von Zähnen nach Tetracyclin-Medikation im Säuglingsalter.
Fortschr. Kieferorthop. 28, 335 (1967)

67. SAXEN, L.
TAPANI, V. Tetracycline fluorescence as
a marker for detection of vi-
ral lesions in vitro.
Nature 201, 936 (1964)
68. Scharf, R. Störungen der Hartschubstanzbil-
dung.
Zahnärzt. Welt/Reform 69, 23
(1968)
69. SHWACHMAN, H.
FEKETE, E.
KULCZYCKI, L.L.
FOLEY, C.E. Brown staining of the teeth of
children given Tetracycline for
fibrocystic disease of pancreas.
Antibiot. Ann. 692 (1955)
70. SHWACHMAN, H.
FEKETE, E.
KULCZYCKI, L.L.
FOLEY, C.E. Antibiot Ann. 502 (1958/59)
zitiert nach HARNACK, G.A.v.
in: Nr. 49
71. SPRETER v.
KREUDENSTEIN, Th.
STÜBEN, J.
KNOTHE, H. Experimentelle Untersuchungen
zum Nachweis des Übertritts von
Tetracyclin aus dem Blut in den
Dentinliquor.
Dtsch. zahnärzt. Z. 12, 1691
(1957)
72. SPRETER v.
KREUDENSTEIN, Th.
STÜBEN, J.
KNOTHE, H. Über die antibiotische Wirkung
des Dentinliquors nach oraler
und parenteraler Zufuhr von Pe-
nicillin.
Dtsch. zahnärzt. Z. 12, 327
(1957)
73. STÜBEN, J.
KNOTHE, H. Experimentelle Untersuchungen
über die Beeinflussung des Zahn-
wachstums durch Tetracyclingaben
sowie über die Konzentration der
Tetracyclinablagerung im Knochen
und Dentin.
Dtsch. Zahn-, Mund- u. Kiefer-
heilkunde 45, 464 (1965)

74. STÜBEN, J.
SPRETER v.
KREUDENSTEIN, Th. Experimentelle Untersuchungen
über die Beteiligung des Zahn-
marks am Stoffaustausch zwischen
Blut und Dentinliquor.
Dtsch. zahnärztl. Z. 15, 967
(1960)
75. SUGA, S. Über die Beziehung zwischen Mi-
neralisationsgrad und histoche-
mischen Merkmalen der organischen
Grundsubstanz in normalem Meer-
schweinchendentin.
Dtsch. zahnärztl. Z. 20, 68 (1965)
76. TAATZ, H. Vergleichende histologische Un-
tersuchungen bei Zähnen vom ho-
mo und cricetus auratus.
Dtsch. zahnärztl. Z. 14, 266
(1959)
77. WALLMANN, J.S.
HILTON, H.B. Teeth pigmented by Tetracycline.
Lancet I, 827 (1962)
78. WALTER, A.M.
HEILMEYER, L. Antibiotika-Fibel. 3.Aufl.
Stuttg.: Thieme (1969)
79. WEHSE, L. Über die Einwirkung des Tetracy-
clins auf das Zahnsystem.
Inaugural-Dissertation, Mainz
(1968)
80. WEINBERG, E.D. The mutual effects of antimicro-
bial compounds and metallic ca-
tions.
Bac. Rev. 21, 46 (1957)
81. WEYMAN, J. Caries incidence in teeth with
Tetracycline incorporation.
J. dent. Res. 45, 1817 (1966)
82. WEYMAN, J. The clinical appearance of Te-
tracycline staining of the teeth.
Brit. dent. J. 118, 289 (1965)

83. WITKOP, C.J.jr.
WOLF, R.O. Hypoplasia and intrinsic staining
of enamel following Tetracycline
therapy.
J. Amer. Med. Ass. 185, 1008
(1963)
84. ZIPKIN, J.
LARSON, R.H.
RALL, D.P. Reduced caries in offspring of
rats receiving Tetracycline du-
ring various prenatal and post-
partum periods.
Proc. Soc. Biol. Med. 104, 158
(1960)

Für die freundliche Überlassung des Themas und die gegebenen Anregungen danke ich Herrn Professor Dr. Dr. R. Harndt.

Desweiteren möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. V. Lenk für seine Unterstützung und die Überlassung eines Labors bedanken.

Herrn Professor Dr. H. Lenz bin ich für die gewährte Unterstützung dankbar.

Herrn Professor Dr. S. Wandelt danke ich für die Überlassung seiner wissenschaftlichen Aufnahmen.

Außerdem möchte ich mich bei Fräulein Görlach, Fräulein Grund und Fräulein Lindner für ihre tatkräftige Mitarbeit bedanken.

L e b e n s l a u f

Am 17.7.1944 wurde ich als Sohn des Zahnarztes Dr. Helmut Gimpel und dessen Ehefrau Paula Gimpel, geb. Harres, in Übach-Palenberg geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule bestand ich am Couven-Gymnasium in Aachen im Frühjahr 1966 das Abitur.

Das Studium der Zahnmedizin begann ich im Sommersemester 1966 an der Freien Universität Berlin. Dort legte ich im Frühjahr 1967 die naturwissenschaftliche Vorprüfung ab. Im Herbst des gleichen Jahres heiratete ich Frl. Helga Pastoors. Die zahnärztliche Vorprüfung bestand ich im Herbst 1968. Im August 1971 wurde mir nach erfolgreichem Abschluß meines Studiums die Bestallung als Zahnarzt erteilt. Jetzt arbeite ich als Assistent in der freien Praxis.

Druck:

Der Präsident der Freien Universität Berlin
- Universitätsdruckerei -

1 Berlin 41, Kelchstraße 31

